

auch an der Bekämpfung der durch Ammoniak entstandenen Azidose in erhöhtem Maße teil. THADDEA u. a. zeigten nämlich, daß bei den nebennierenlosen Tieren Azidose entsteht, die sich durch Gaben von Rindenhormon beseitigen läßt. Dieses beweist wieder, daß die Funktion der NNR bei der Erhaltung des Säurebasengleichgewichtes eine hervorragende Rolle spielt.

Zusammenfassung.

1. Auf die Behandlung mit Rindenextrakt aus normalen und hypertrophischen Nebennieren nimmt der Leber- und Muskelglykogengehalt weißer, nebennierenloser Mäuse im geraden Verhältnis zur Menge des injizierten Rindenextrakts zu; d. h., nach der Einverleibung von mehr Rindenhormon kommt es zu einer stärkeren Glykogenbildung.

2. Nach der Injektion des Rindenextraktes aus hypertrophischen Nebennieren ist in der Leber und Muskulatur wesentlich mehr Glykogen zu finden, als nach der Verwendung eines Rindenextraktes aus normalen Nebennieren, der die gleiche Hormonmenge (in Mäuseeinheiten) enthält.

3. Es wurde ein biologischer Beweis gefunden, daß das zur Erhaltung des Lebens notwendige Hormon (Vitalhormon) mit dem die Glykogenbildung fördernden Stoff nicht identisch sei. Die NNR produziert demnach neben anderen Stoffen und neben dem sog. Vitalhormon auch noch einen Wirkungsstoff, der die Glykogenbildung fördert.

4. In der hyperfunktionierenden NNR wird nicht nur Vitalhormon, sondern auch der glykogenbildende Stoff in größeren Mengen gebildet als in den Nebennieren mit normaler Funktion.

5. In der infolge der Ammoniakbehandlung hyperfunktionierenden NNR vermehrt sich der die Glykogenbildung fördernde Stoff in stärkerem Maße als das Vitalhormon.

11. Leber- und Muskelglykogengehalt der Kaninchen mit hypertrophischen (hyperfunktionierenden) Nebennieren.

Oben wurde gesagt, daß der Glykogengehalt der Leber und Muskulatur weißer, nebennierenloser Mäuse nach der Behandlung mit einem Rindenextrakt aus Kaninchennebenennieren, die durch die Behandlung mit Ammoniak hypertrophisch geworden waren und gesteigerte Funktion auswiesen, in wesentlich stärkerem Maße zunahm, als nach der Behandlung mit der gleichen Mäuseeinheitsmenge eines Rindenextraktes aus den normalen Nebennieren unbehandelter Kaninchen. Diese Ergebnisse weisen u. a. auch darauf hin, daß die Hyperfunktion der hypertrophischen NNR eine stärkere Glykogenspeicherung hervorruft als normalerweise. Diese Feststellung läßt einen Zusammenhang zwischen der NNR-Funktion und dem Kohlehydratstoffwechsel vermuten und hat nicht nur theoretische, sondern — wie weiter unten gezeigt werden soll — auch praktische Bedeutung. Es erschien daher angezeigt, die Richtigkeit dieser Annahme auch auf andere Weise unter Beweis zu stellen.

Zu diesem Zweck untersuchten wir das Leber- und Muskelglykogen bei 5 unbehandelten Kaninchen (Kontrollen) mit normalen Nebennieren und verglichen das Ergebnis mit dem Leber- und Mus-

kelglykogen von 30 Kaninchen, deren Nebennieren infolge der protrahierten Behandlung mit gewissen Mitteln hypertrophisch geworden waren. Die Nebennierenhypertrophie wurde dadurch erzielt, daß je 5 Kaninchen 5 Monate hindurch Ammoniumsulfat, Ammoniumcarbonat, Natriumammoniumphosphat, Ammoniumacetat, Ammoniumlactat bzw. Calciumchlorid in der Weise erhielten, wie es in den Mästungsversuchen Serie 3—8 beschrieben ist. Die Kaninchen waren dieselben, die bei den Mästungsversuchen Serie 3—8 verwendet wurden. Die bei dieser Versuchsreihe benützten Versuchstiere, sowie die Kontrollen, hatten zu Beginn der Versuche nahezu dasselbe Körpergewicht und wurden in der gleichen Weise ernährt.

Die *chemische* quantitative Glykogenbestimmung führten wir an den frischen Organen der mittels Luftembolie getöteten Tiere nach dem Verfahren von GOOD, KRAMER und SOMOGYI aus. Nach der Tötung der Tiere wurde die Haut derselben rasch abgezogen, aus dem Biceps des rechten Oberschenkels ein Stück herausgeschnitten und genau 1 g desselben in 3 ccm 30 % KOH gelegt; in derselben Weise gingen wir mit einem 1 g schweren Stück der Leber vor. Der weitere Verlauf der Untersuchung gestaltete sich genau so wie dies bei der Leber- und Muskelglykogenbestimmung der nebennierenlosen und mit Rindenextrakt behandelten Mäuse beschrieben ist. Die Ergebnisse der chemischen Glykogenbestimmungen sowie die Gewichte der beiden Nebennieren der untersuchten Kaninchen, zeigt Tabelle 12.

1. Aus Tab. 12. ist zu ersehen, daß das Körpergewicht der 5 unbehandelten, normalen Kaninchen (Kontrollen) 2900—3200 g, im Durchschnitt 3030 g, das Gewicht der Leber 60—80 g, im Durchschnitt 68,6 g beträgt. Der Glykogengehalt der Leber der Kontrolltiere beträgt 2972—4550 mg %, im Durchschnitt 3815 mg %; der Glykogengehalt der Muskulatur beträgt 2068—2220 mg %, im Durchschnitt 2133 mg %; Gewicht beider Nebennieren: 29—45 cg, im Durchschnitt 34 cg.

2. 5 Kaninchen (mit ähnlichem Anfangsgewicht) waren 5 Monate hindurch mit *Ammoniumsulfat* behandelt worden: Körpergewicht (nach 5 Monaten) 4000—4800 g, im Durchschnitt 4340 g, Gewicht beider Nebennieren zusammen 78—111 cg, im Durchschnitt 92,6 cg; Lebergewicht: 110—130 g, im Durchschnitt 118 g, Glykogengehalt der Leber: 9296—12463 mg %, im Durchschnitt 10942 mg %, Glykogengehalt der Muskeln: 2920—3200 mg %, im Durchschnitt 3044 mg %.

Das Gewicht der beiden Nebennieren war demnach bei den Ammoniumsulfattieren im Durchschnitt um 58,6 cg = 172,2 %, jenes der Leber im Durchschnitt um 49,4 g = 73,4 % gestiegen. Der Leberglykogengehalt betrug bei diesen Tieren um 6324—7913 mg %, im Durchschnitt um 7127 mg % mehr als normalerweise, was im Durchschnitt einem Mehr an Leberglykogen von 186,8 % entspricht. Der Glykogengehalt der Muskeln übersteigt bei den Ammoniumsulfattieren den Normalwert um 852—980 mg %, im Durchschnitt um 911 mg %, was im Durchschnitt einem Plus von 43,11 % an Muskelglykogen entspricht.

3. 5 Kaninchen waren 5 Monate hindurch mit *Ammoniumcarbonat* behandelt worden. Körpergewicht: 4000—4750 g, im Durchschnitt 4330 g; Lebergewicht: 110—130 g, im Durchschnitt 118 g;

Tabelle 12.

Der Glykogengehalt der Leber und der Muskeln von Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren.

Zur Behandlung verwendete Chemikalien	Nr.	Körpergewicht g	Gewicht der Leber g	Leberglykogen g	Muskelglykogen g	Gewicht der 2 Nebennieren cg
Ohne Behandlung (Kontrolle)	1	2900	60	3567	2220	32
	2	3050	68	2972	2137	45
	3	3000	70	4550	2125	30
	4	3200	80	3764	2068	29
	5	3000	65	4132	2115	34
	Mittelwert	3030	68.6	3815	2133	34
Ammonium sulfat	1	4300	120	10240	2920	90
	2	4500	120	11762	2968	78
	3	4800	130	12463	3200	96
	4	4000	110	9296	3000	111
	5	4100	110	10947	3135	88
	Mittelwert	4340	118	10942	3044	92.6
Ammonium carbonat	1	4000	110	17200	4700	100
	2	4700	120	18376	3934	110
	3	4750	130	15260	3270	105
	4	4200	120	14800	3140	96
	5	4000	110	14320	3912	80
	Mittelwert	4330	118	15991	3791	98.2
Natrium-ammonium-phosphat	1	4700	110	16150	2965	90
	2	4100	140	18450	4265	85
	3	4050	150	16350	3514	87
	4	4500	110	16450	2988	98
	5	3800	150	14220	3164	75
	Mittelwert	4230	132	15104	3399	87
Ammonium acetat	1	4200	130	14940	3930	135
	2	4400	150	15760	3210	101
	3	3500	120	14970	3860	78
	4	4000	130	16210	4050	90
	5	4800	140	16520	3600	78
	Mittelwert	4180	134	15680	3730	96.4
Ammonium lactat	1	3050	100	12835	3120	79
	2	4200	100	16860	3520	87
	3	4700	130	18500	5825	92
	4	3900	110	14470	3000	80
	5	3600	100	12245	3427	82
	Mittelwert	3910	108	14902	3398	85.2
Calcium chlorid	1	4000	100	15800	3790	80
	2	4200	110	17150	3229	70
	3	4250	100	10273	3135	75
	4	5050	120	14600	3020	92
	5	3700	100	16753	3624	102
	Mittelwert	4240	108	14915	3359	83.8

Gewicht der beiden Nebennieren: 80—110 cg, im Durchschnitt 98,2 cg. Glykogengehalt der Leber: 14320—18376 mg %, im Durchschnitt 15991 mg %; Glykogengehalt der Muskeln: 3140—4700 mg %, im Durchschnitt 3791 mg %.

Im Vergleich zu den in derselben Weise ernährten Kontrollen gleichen Anfangsgewichtes betrug demnach das Gewicht der beiden Nebennieren bei dem Ammoniumcarbonattieren im Durchschnitt um 64,2 cg, d. s. 188,8 %, jenes der Leber um 49,4 = um 72 % mehr. Der Glykogengehalt der Leber dieser Tiere betrug um 11348—13826 mg %, im Durchschnitt um 12176 mg % (= 319,1 %), jener der Muskulatur um 1072—2480 mg %, im Durchschnitt um 1658 mg % (= 77,73 %) mehr als der bei den Kontrollen gefundene Wert.

4. Behandlung mit *Natriumammoniumphosphat*, 5 Tiere, 5 Monate. Körpergewicht: 3800—4700 g, im Durchschnitt 4230 g. Lebergewicht: 110—150 g, im Durchschnitt 132 g; Gewicht der beiden Nebennieren: 75—98, im Durchschnitt 87 cg. Glykogengehalt der Leber: 14220—18480 mg %, im Durchschnitt 15104 mg %. Glykogengehalt der Muskeln: 2965—4265 mg %, im Durchschnitt 3399 mg %.

Nach der Behandlung mit Natriumammoniumphosphat beträgt das Gewicht der beiden Nebennieren im Durchschnitt um 53 cg = um 155,9 %, das Gewicht der Leber im Durchschnitt um 63,4 g = um 92,4 % mehr als bei den Kontrollen. Der Glykogengehalt der Leber übersteigt den Normalwert um 11248—13930 mg % im Durchschnitt um 11289 mg %, also um 295,9 %; der Glykogengehalt der Muskeln übersteigt den Normalwert um 897—2045 mg %, im Durchschnitt 1266 mg %, d. h. um 59,3 %.

5. *Ammoniumacetat*, 5 Tiere, 5 Monate. Körpergewicht: 3500—4800 g, im Durchschnitt 4180 g; Lebergewicht: 120—150 g, im Durchschnitt 134 g; Gewicht beider Nebennieren: 78—135 cg, im Durchschnitt 96,4 cg. Glykogengehalt der Leber: 14940—16520 mg %, im Durchschnitt 15680 mg %; Muskelglykogen: 3210—4050 mg %, im Durchschnitt 3730 mg %.

Das Durchschnittsgewicht der beiden Nebennieren ist hier im Vergleich zu den Kontrollen um 62,4 cg, d. i. um 183,5 % das Lebergewicht um 65,4 g, d. i., um 95,3 % erhöht. Der Glykogengehalt der Leber beträgt um 11968—11970 mg %, im Durchschnitt um 11865 mg %, d. h. um 311 %, jener der Muskeln beträgt um 1142—1830 mg %, im Durchschnitt 1597 mg %, d. h. um 74,7 % mehr als bei den Kontrolltieren.

6. *Ammoniumlactat*, 5 Tiere, 5 Monate. Körpergewicht: 3050—4700 g, im Durchschnitt 3910 g; Lebergewicht: 100—130 g, im Durchschnitt 108 g; Gewicht beider Nebennieren: 79—92 cg, im Durchschnitt 85,2 cg. Glykogengehalt der Leber 12245—18500 mg %, im Durchschnitt 14982 mg %; Glykogengehalt der Muskeln: 3000—3825 mg %, im Durchschnitt 3398 mg %.

Das Durchschnittsgewicht der beiden Nebennieren ist hier im Vergleich zu den Kontrolltieren um 51,2 cg = um 150,5 %, das Durchschnittsgewicht der Leber um 39,4 g = um 57,5 % erhöht. Glykogengehalt der Leber: um 9273—13950 mg %, im Durchschnitt um 11167 mg % = um 292,6 %, jener der Muskulatur um 932—1605 mg % = um 59,3 % erhöht.

7. *Calciumchlorid*: 5 Tiere, 5 Monate. Körpergewicht 3700—5050 g, im Durchschnitt 4240 g; Gewicht der beiden Nebennieren 70—102 cg, im Durchschnitt 838 cg; Gewicht der Leber: 100—120 g, im Durchschnitt 108 g. Glykogenegehalt der Leber: 10273—17150 mg %, im Durchschnitt 14915 mg %. Glykogenegehalt der Muskeln: 3020—3790 mg %, im Durchschnitt 3359 mg %.

Das Gewicht beider Nebennieren ist im Durchschnitt um 49,8 cg = um 146,4 %, jenes der Leber um 39,4 g = um 57,4 %, der Glykogenegehalt der Leber um 7301—12600 mg %, im Durchschnitt um 11100 mg % = um 290,9 %, jener der Muskeln um 952—1570 mg %, im Durchschnitt um 1226 mg % = um 57,4 % erhöht.

Unter normalen Verhältnissen ist der Glykogenegehalt der Leber meist größer als der der Muskeln. So war dieses bei den unbehandelten Kontrollen, wie auch bei den mit den verschiedenen chemischen Verbindungen behandelten Kaninchen. Unsere Ergebnisse zeigen eindeutig, daß es auf die Verabreichung der erwähnten chemischen Stoffe außer der starken Nebennierenhypertrophie zu einer bedeutenden Vermehrung des Glykogens in der Leber und Muskulatur kommt. Auffallend ist die Erscheinung, daß bei den Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren der Glykogenegehalt der Leber stets weit stärker vermehrt ist als jener der Muskulatur. Die Durchschnittswerte ergeben, daß sich die Zunahme des Leberglykogens zu jener des Muskelglykogens wie 4 bis 5:1 verhält.

Wie erwähnt, ergaben die Versuche von THADDEA, BRITTON, FITZGERALD u. a., daß die Glykogenspeicherung in der Leber und in den Muskeln durch die hormonale Funktion der NNR gesteigert werde. Unsere Versuche zeigten, daß es nach der Verwendung der chemischen Stoffe zu einer starken Nebennierenhypertrophie und zugleich zu einer hochgradigen Vermehrung des Glykogens in der Leber und Muskulatur komme. Die Vergrößerung der Nebennieren ist in erster Linie der NNR-Hypertrophie zuzuschreiben, die denselben Charakter aufweist wie bei der Behandlung mit NH_4OH . In den Fällen von Rindenhypertrophie nach NH_4OH -Behandlung konnten wir feststellen, daß die NNR mehr Rindenhormon enthält, daß also ihre Funktion gesteigert ist. Die oben beschriebenen Ergebnisse gestatten also den Schluß, daß die NNR-n der durch die chemischen Stoffe vergrößerten Nebennieren eine gesteigerte Funktion ausüben und, daß diese die starke Vermehrung des Leber- und Muskelglykogens zur Folge hat. Auf die Einwirkung der genannten chemischen Verbindungen kommt es demnach ebenfalls zur Hyperfunktionshypertrophie der Nebennieren.

Nach alldem darf man sich fragen, ob es nicht möglich wäre, durch die Verabreichung von Extrakten aus normaler oder hypertrophischer NNR, oder etwa durch die medikamentöse Steigerung der NNR-Funktion bei der Behandlung des Diabetes bessere Heilergebnisse zu erzielen, oder zumindest die bisher notwendigen Insulinmengen zu vermindern. Der letztere Faktor allein würde in Anbetracht der heutigen Insulinknappheit einen großen praktischen Vorteil bedeuten.

Bei der Durchsicht unserer Ergebnisse finden sich sowohl unter den Kontrolltieren mit normaler Nebenniere, wie auch unter den behandelten Kaninchen mit hypertrophischer Nebenniere Fälle,

in denen bei Nebennieren von verhältnismäßig größerem Gewicht weniger, bei solchen von verhältnismäßig geringerem Gewicht mehr Leber- und Muskelglykogen zu finden ist. Aus diesem Umstand könnte man darauf schließen, daß zwischen dem Gewicht der Nebennieren und dem Leber- und Muskelglykogengehalt kein regelmäßiger Zusammenhang besteht. Gegen diese Annahme spricht jedoch die Tatsache, daß bei den hypertrophischen Nebennieren der behandelten Tiere stets mehr Glykogen in der Leber und in der Muskulatur zu finden ist, als bei den unbehandelten Kaninchen mit normalen Nebennieren.

Zwischen dem Gewicht der Nebennieren und dem Glykogengehalt der Leber und Muskulatur ist dann ein regelmäßiger Parallelismus nachzuweisen, wenn man die Durchschnittswerte der Nebennierenhypertrophie untereinander und mit den Durchschnittswerten des Leber- und Muskelglykogengehalts prozentisch ausgedrückt vergleicht. Der Zusammenhang zwischen dem Grad der Nebennierenhypertrophie und dem Glykogengehalt der Leber und Muskulatur ist auf Tabelle 13. deutlich zu sehen. Auf dieser Tabelle sind die chemischen Stoffe je nach dem durch sie verursachten Zunahme an Leber- und Muskelglykogen in prozentuell ausgedrückten Durchschnittswerten gruppiert. Aus der Tabelle geht hervor, daß der stärkeren Vermehrung des Leberglykogens stets auch eine stärkere Vermehrung des Muskelglykogens entspricht bzw. der geringeren Vermehrung des Leberglykogens stets auch eine geringere Vermehrung des Muskelglykogens. Mit Ausnahme der Ammoniumsulfat-Gruppe war der prozentische Wert der Leber- und Muskelglykogen-Vermehrung umso höher, je stärker die durch den chemischen Stoff erzeugte Nebennierenhypertrophie war. Der Wert, der durch die verschiedenen chemischen Stoffe hervorgerufenen Leber- und Muskelglykogenvermehrung steht demnach im geraden Verhältnis zum prozentuellen Wert der durch dasselbe chemische Mittel erzeugten Nebennierenhypertrophie.

Tabelle 13.

Zusammenhang zwischen dem Grad der sich auf die Wirkung verschiedener Chemikalien einstellenden Nebennierenhypertrophie und der Größe des Glykogenüberschusses der Leber und der Muskeln bei Kaninchen.

Nr.	Chemikalien	Mittelwert des Glykogenüberschusses		Der Grad der Nebennierenhypertrophie
		in der Leber %	in den Muskeln %	
1	Ammoniumcarbonat	319.1	77.7	188.8
2	Ammoniumacetat	311.—	74.7	183.5
3	Natriumammoniumphosphat	295.9	59.3	155.9
4	Ammoniumlactat	292.6	59.3	150.5
5	Calciumchlorid	290.9	57.4	146.4
6	Ammoniumsulfat	186.8	43.1	172.2

Es läßt sich einstweilen noch nicht erklären, warum die Vermehrung des Leber- und Muskelglykogens nach Ammoniumsulfat geringer ist, als man nach dem Grad der Nebennierenhypertrophie erwarten sollte. Wahrscheinlich verlaufen hier die Rindenhypertrophie und die Rindenhyperfunktion nicht in dem Maße parallel miteinander wie bei den anderen Verbindungen. Unter Beachtung sämtlicher Faktoren kann man demnach sagen, daß die Menge des Leber- und Muskelglykogens — abgesehen von der Funktion der übrigen endokrinen Drüsen — auch von der Intensität der NNR-Funktion, bzw. von der Menge des Rindenhormons abhängt. Das Gewicht, bzw. die Masse der Nebennieren, spielt insofern eine Rolle, als sie zur Hormonproduktion der NNR beiträgt. Gesunde und stärker funktionierende Rindenzellen produzieren nämlich mehr Rindenhormon als schwächer funktionierende Zellen desselben Gewichtes, bzw. derselben Masse. NNR-n, deren Zellen entartet oder zugrunde gegangen sind und deren Stelle durch nicht funktionierendes Bindegewebe eingenommen wird, produzieren auch weniger Hormon, obwohl das Gewicht und die Masse durch das Bindegewebe zugenommen haben kann. Sind die Rindenzellen gesund und lipoidreich — wie sie in den Nebennieren unserer Versuchstiere zu finden waren — dann üben die Nebennieren eine gesteigerte Funktion aus; eine Folge, bzw. ein Zeichen derselben ist die Vermehrung des Leber- und Muskelglykogens im Vergleich zu den Normalwerten.

Zusammenfassung.

1. Nach den 5 Monate dauernden Behandlung mit Ammoniumsulfat, Ammoniumcarbonat, Natriumammoniumphosphat, Ammoniumacetat, Ammoniumlactat oder Calciumchlorid sind die Nebennieren der Kaninchen wesentlich vergrößert.

2. Der Glykogenegehalt der Leber dieser Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren ist im Vergleich zu den Normalwerten im Durchschnitt um 186—319 %, der Glykogenegehalt der Muskulatur um 43—77 % erhöht.

3. Die Vermehrung des Glykogenegehaltes der Leber und Muskulatur ist umso stärker, je höher der durch den verwendeten chemischen Stoff hervorgerufene Grad der Nebennierenhypertrophie ist.

4. Die Vermehrung des Leber- und Muskelglykogens der Kaninchen mit hypertrophischen Nebennieren ist auf die gesteigerte Funktion der NNR zurückzuführen. Damit ist ein neuer Beweis erbracht, daß die Rinde, der durch die Behandlung mit den erwähnten chemischen Stoffen hypertrophisch gewordenen Nebennieren eine gesteigerte Funktion ausübt.

5. Auf Grund unserer Ergebnisse darf man an die Möglichkeit denken, daß es gelingen werde, durch die Steigerung der Nebennierenfunktion, oder durch die Verabreichung eines Rindenextraktes aus hypertrophischen und hyperfunktionierenden Nebennieren bei der Behandlung des Diabetes bessere Heilergebnisse zu erzielen.